

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

F

REPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE

SERVICE

de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

## BREVET D'INVENTION

P.V. n° 912.079

N° 1.548.252

Classification internationale : C 07 d // A 61 k

124 HCL B 7-85

Procédé de préparation de dérivés de l'adénine.

Société dite : UCB (UNION CHIMIQUE-CHEMISCHE BEDRIJVEN), S.A. résidant en Belgique.

GB 1015507

DT 1470381

Demandé le 12 octobre 1962, à 14<sup>h</sup> 47<sup>m</sup>, à Paris.

US 3215696

Délivré par arrêté du 28 octobre 1968.

NL 284133/13462

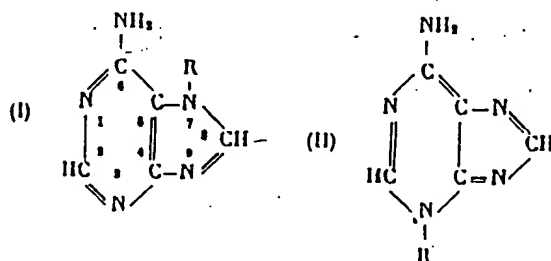
(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 49 du 6 décembre 1968.)

(3 demandes déposées en Belgique au nom de M. René DENAYER : un brevet le 13 octobre 1961, sous le n° 485.487; deux brevets de perfectionnement les 18 mai 1962, sous le n° 493.207, et 31 août 1962, sous le n° 496.985.)

BE 609114

BE 617814

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de dérivés de l'adénine substituée soit en position 3, soit en position 7, et répondant à l'une des deux formules générales suivantes :



dans lesquelles (R) représente un radical alkyle, alkényle ou alkinyle à chaîne droite ou ramifiée, hydroxylalkyle, dialkylaminoalkyle, cycloalkyle,  $-(CH_2)_nX$ , X désignant un reste aromatique ou hétérocyclique substitué ou non et n un nombre entier variant de 1 à 4, un radical hétérocyclique ou benzhydryle substitué ou non.

Selon l'invention, ces dérivés sont préparés à partir de 4,6-diamino-5-formylamino-pyrimidine.

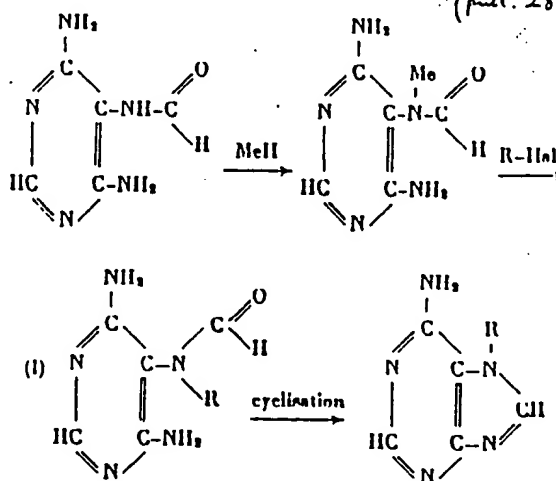
Pour synthétiser les dérivés de l'adénine substituée en position 7 (formule I), on fait réagir la 4,6-diamino-5-formylamino-pyrimidine avec un hydruure d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, le dérivé métallique obtenu est mis en réaction avec un halogénure de R et l'on cyclise la 4,6-diamino-5-[N-(R)-formylamino]-pyrimidine en l'adénine correspondante.

La réaction avec l'hydruure est effectuée de préférence en présence d'un solvant, par exemple la diméthylformamide. La cyclisation s'opère plus ou moins aisément, selon la nature du radical R.

B 210031 7

La suite des réactions est la suivante :

BE 621779 (publ. 28.2.63)



Me représentant un métal alcalin ou alcalino-terreux;

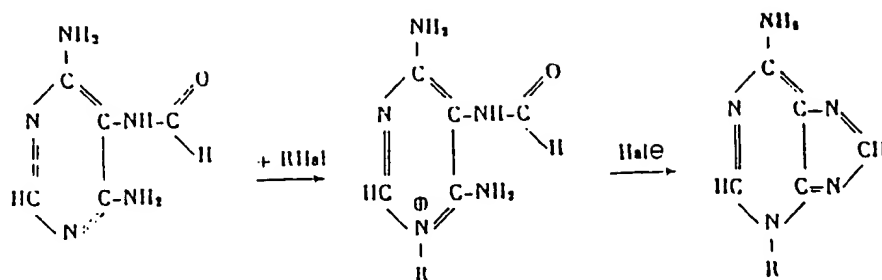
IHal un atome d'halogène;

R ayant la même signification que plus haut.

Quant aux dérivés de l'adénine substituée en position 3 (formule II), deux cas sont à considérer :

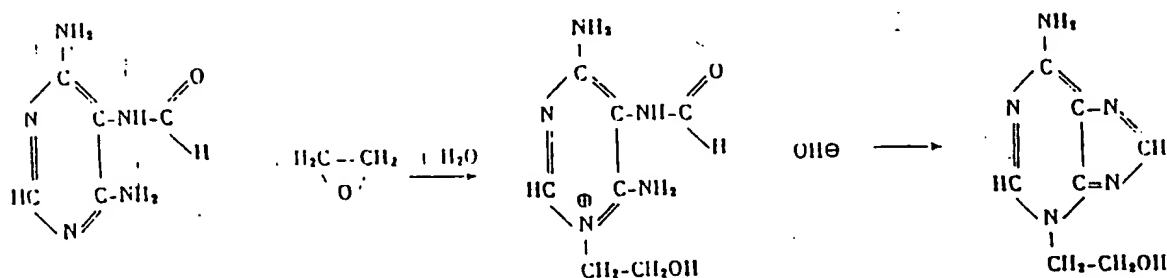
a. Lorsque R représente un radical alkyle, alkényle ou alkinyle, dialkylaminoalkyle, cycloalkyle,  $-(CH_2)_nX$ , n et X étant comme défini plus haut, un radical hétérocyclique ou benzhydryle substitué ou non, on fait réagir la 4,6-diamino-5-formylamino-pyrimidine avec l'halogénure de R correspondant. Le produit de la réaction est un sel d'ammonium quaternaire de 3-R-5-formylamino-4,6-diaminopyrimidine qui, après libération de la base par un alcali, se cyclise ensuite en milieu alcalin aqueux, à une température inférieure à

100 °C, pour donner l'adénine correspondante :



R ayant la signification déjà donnée plus haut, et Hal représentant un atome d'halogène.

b. Lorsque R est un radical hydroxyalkyle, on fait réagir la 4,6-diamino-5-formylamino-pyrimidine avec l'oxyde d'alkylène approprié. Dans ce cas également il y a quaternisation de la pyrimidine, suivie d'une cyclisation comme en a. En partant d'oxyde d'éthylène et d'eau, on a :



La 4,6-diamino-5-formylamino-pyrimidine utilisée comme matière première s'obtient aisément selon la méthode de L. F. Cavalieri et coll. (*J. Am. chem. Soc.* 71, [1949], 533-36) à partir de 4,5,6-triamino-pyrimidine, laquelle de son côté est préparée selon la méthode de R. K. Robins et coll. (*J. Am. chem. Soc.* 75, [1953], 263).

L'invention concerne également en tant que produits nouveaux les dérivés suivants de l'adénine : 3-éthyl-adénine, 3-n-nonyl-adénine, 7-(3',3'-diméthylallyl)-adénine, 3-propargyl-adénine, 3-(2-hydroxyéthyl)-adénine, 3-(2,3-dihydroxypropyl)-adénine, 3-(2-diméthylaminoéthyl)-adénine, 7-(2-diméthylaminoéthyl)-adénine, 3-(2-diéthylaminoéthyl)-adénine, 7-(2-diéthylaminoéthyl)-adénine, 7-(3-diméthylaminopropyl)-adénine, 7-cyclopentyl-adénine, 3-benzyl-adénine, 7-benzyl-adénine, 7-[2-(N-morpholinoéthyl)-adénine, 7-[2-(4'-phényl-1'-pipérazino)-éthyl]-adénine, 3-furfuryl-adénine, 7-furfuryl-adénine, 7-(p-chlorobenzhydryl)-adénine, ainsi que leurs sels d'acides minéraux ou organiques.

On a constaté qu'il existe un moyen commode pour caractériser les dérivés de l'adénine substituée en position 3 ou 7, synthétisés selon le procédé de l'invention.

En effet, il résulte de l'examen des spectres d'absorption U.V. (en solution dans HCl 0,1 N et en solution NaOH 0,01 N), que les composés substitués en 3 possèdent un point isosbestique à  $\lambda = 285 \pm 2 \text{ m}\mu$ , et les composés substitués en 7 à  $\lambda = 250 \pm 8 \text{ m}\mu$ .

Les valeurs observées avec les produits synthétisés dans les exemples sont reproduites dans le tableau ci-dessous.

(Voir tableau, page 3)

On a observé que les composés répondant aux formules I et II précitées possèdent une activité pharmacologique intéressante : activité analeptique, bronchodilatatrice, vaso- et coronarodilatatrice, tranquillisante et même diurétique.

Il est bien entendu que le présent brevet ne couvre pas les applications thérapeutiques des produits obtenus.

Les exemples suivants illustrent l'invention, ils ne la limitent en aucune façon.

**Exemple 1.** — Préparation de la 3-méthyladénine.

On dissout à chaud 1,53 g de 4,6-diamino-5-formylamino-pyrimidine dans 125 ml de diméthylformamide. On y ajoute 1,56 g d'iodure de méthyle puis on chauffe à reflux entre 80 et 120 °C pendant une heure.

On évapore la solution sous vide et on reprend la masse par de l'eau. On ajoute du carbonate de potassium jusqu'à précipitation de la 3-méthyladénine. On filtre le précipité puis on le dissout dans de l'eau. Après traitement de la solution au charbon actif, on laisse cristalliser.

On obtient 0,45 g de monohydrate de 3-méthyladénine de point de fusion 300-302 °C (après sublimation). Rendement : 27 %.

Le sulfate correspondant, préparé selon la mé-

Exemple	Produits	Point isobestique
		mp
1.....	3-méthyl-adénine.....	203,5
2.....	7-méthyl-adénine.....	250
3.....	3-éthyl-adénine.....	206
4.....	3-n-nonyl-adénine.....	205
5.....	3-(3', 3'-diméthylallyl)-adénine.....	205,5
6.....	7-(3', 3'-diméthylallyl)-adénine.....	250
7.....	3-propargyl-adénine.....	206
8.....	3-(2-hydroxyéthyl)-adénine.....	205
9.....	3-(2,3-dihydroxypropyl)-adénine.....	206
10.....	3-(2-diméthylaminoéthyl)-adénine.....	207
11.....	7-(2-diméthylaminoéthyl)-adénine.....	250
12.....	3-(2-diéthylaminoéthyl)-adénine.....	203
13.....	7-(2-diméthylaminoéthyl)-adénine.....	250
14.....	7-(3-diméthylaminopropyl)-adénine.....	210
15.....	7-cyclopentyl-adénine.....	250
16.....	3-benzyl-adénine.....	206
17.....	7-benzyl-adénine.....	250
18.....	7-[2-(N-morpholino)-éthyl]-adénine.....	254
19.....	7-[2-(4'-phényl-1'-pipérazino)-éthyl]-adénine.....	258
20.....	3-furfuryl-adénine.....	206,5
21.....	7-furfuryl-adénine.....	250
22.....	7-(p-chlorobenzhydryl)-adénine.....	252

thode classique, possède un point de fusion de 268-270 °C.

Analyse du produit pour  $C_8H_7N_5 \cdot H_2O$ .

Calculé (%) :

N : 41,90.

Trouvé (%) :

N : 42,03.

L'analyse du spectre U.V. du monohydrate donne les résultats suivants :

Solvant	$\lambda_{max}$	$\lambda_{min}$	$\epsilon_{max}$	$\frac{\epsilon_{280}}{\epsilon_{260}}$
—	—	—	—	—
HCl 0,1 N.....	274	236	15.900	1,26
NaOH 0,01 N.....	272	242	13.600	1,46

Ces valeurs sont en parfaite concordance avec celles signalées pour la 3-méthyladénine par P. Brookes et P. D. Lawley (J. chem. Soc. London, 1960, p. 539-45).

Exemple 2. — Préparation de la 7-méthyl-adénine.

On met en suspension 1,53 g de 4,6 diamino-5-formylamino-pyrimidine dans 50 ml de diméthyl-formamide. On ajoute 0,25 g d'hydrure de sodium et on agite vigoureusement. Le sel de sodium se forme facilement et l'on observe une solubilisation totale.

On ajoute à la solution 1,6 g d'iodure de méthyle

et on chauffe à 80-90 °C pendant trois heures.

On évapore la solution sous vide et on reprend la masse par de l'eau. On ajoute du carbonate de potassium jusqu'à précipitation de la 4,6-diamino-[5 - (N - méthyl) - formylamino] - pyrimidine (point de fusion instantané : 285 °C).

On dissout la masse dans 20 ml de formamide et on chauffe pendant vingt minutes à 200 °C.

On évapore la solution sous vide et on fait cristalliser le résidu dans de l'eau. On obtient 0,35 g de 7-méthyladénine ayant comme point de fusion 344-345 °C. Rendement : 23,5 %.

Analyse du produit pour  $C_8H_7N_5$ .

Calculé (%) :

N : 47,0.

Trouvé (%) :

N : 46,3.

L'analyse du spectre U.V. donne les résultats suivants :

Solvant	$\lambda_{max}$	$\lambda_{min}$	$\epsilon_{max}$	$\frac{\epsilon_{280}}{\epsilon_{260}}$
—	—	—	—	—
HCl 0,1 N.....	272	236	13.800	1,02
NaOH 0,01 N.....	270	231	10.500	0,87

Ces valeurs numériques sont en parfaite concordance avec celles signalées pour la 7-méthyladénine

par R.N. Prasad et R. K. Robins (J. Am. chem. Soc. 79, [1957], 6101-07).

*Exemple 3.* — Préparation de la 3-éthyl-adénine.

a. Sel quaternaire de 4,6-diamino-5-formylamino-3-éthyl-pyrimidine.

On ajoute 19 g d'iodure d'éthyle à une suspension de 15,3 g de 4,6-diamino-5-formylamino-pyrimidine dans 300 ml de diméthylformamide.

Après cinq heures de chauffage à 60 °C, il se forme un sel quaternaire que l'on sépare par filtration après évaporation sous vide de la diméthylformamide, puis on lave à l'acétone et à l'alcool.

b. 3-éthyl-adénine.

On dissout le sel quaternaire formé en a avec la quantité appropriée d'une solution à 5 % en poids d'hydroxyde de sodium. On chauffe la solution ainsi obtenue à 60-65 °C pendant dix minutes, puis on relargue par addition de carbonate de potassium solide. Il se sépare une huile qui cristallise peu à peu. On effectue une recristallisation dans de l'eau. Point de fusion : 233 °C. Rendement : 61 %.

Analyse du produit pour  $C_7H_9N_3$ .

Calculé (%) :

N : 42,9.

Trouvé (%) :

N : 43,4.

*Exemple 4.* — Préparation de la 3-n-nonyl-adénine.

a. Sel quaternaire de 4,6-diamino-5-formylamino-3-n-nonyl-pyrimidine.

On ajoute 10 ml de bromure de n-nonyle à une suspension de 7,5 g de 4,6-diamino-formylamino-pyrimidine dans 200 ml de diméthylformamide.

Après trois heures de chauffage à 120-140 °C, il se forme un sel quaternaire que l'on sépare par filtration, après évaporation sous vide de la diméthylformamide. Puis, on lave, à l'acétone.

b. 3-n-nonyl-adénine.

On dissout le sel quaternaire formé en a avec la quantité appropriée d'une solution aqueuse à 5 % en poids d'hydroxyde de sodium. On chauffe la solution ainsi obtenue à 50-60 °C pendant cinq minutes, puis on relargue par addition de carbonate de potassium solide. Il se sépare une huile que l'on cristallise dans un mélange acétone-eau (1/1). Le produit cristallise avec 0,5 molécule d'eau. Point de fusion : 224-225 °C. Rendement : 38 %.

Analyse du produit pour  $C_{14}H_{23}N_3 \cdot 1/2H_2O$ .

Calculé (%) :

N : 25,9.

Trouvé (%) :

N : 25,9.

*Exemple 5.* — Préparation de la 3-(3',3'-diméthylallyl)-adénine.

On opère comme dans l'exemple 1, en utilisant 2 g de bromure de 3,3-diméthylallyle au lieu de 1,56 g d'iodure de méthyle.

Après quatre heures de chauffage à 60-70 °C, on observe une précipitation.

On refroidit, filtre, sèche et recueille 2,4 g de bromure de 4,6-diamino-5-formylamino-3-(3',3'-diméthylallyl)-pyrimidinium. Rendement : 80 %.

Analyse du produit pour  $C_{10}H_{13}N_3O \cdot HBr$ .

Calculé (%) :

N : 26,5.

Trouvé (%) :

N : 26,5.

A ce bromure, on ajoute une solution aqueuse de potasse caustique à 5 % et on chauffe à 60 °C. On obtient une solubilisation suivie d'une cristallisation.

On filtre, recristallise dans l'eau et recueille 1 g de 3-(3',3'-diméthylallyl)-adénine. Point de fusion : 229-230 °C.

Analyse du produit pour  $C_{10}H_{13}N_3$ .

Calculé (%) :

N : 34,46.

Trouvé (%) :

N : 34,25.

L'analyse du spectre U.V. donne les résultats suivants :

Solvant	$\lambda_{max}$	$\lambda_{min}$	$\epsilon_{max}$	$\frac{\epsilon_{280}}{\epsilon_{260}}$
HCl 0,1 N.....	274	238	17.500	1,32
NaOH 0,01 N.....	273	245	13.300	1,47

*Exemple 6.* — Préparation de la 7-(3',3'-diméthylallyl)-adénine.

On opère comme dans l'exemple 2, en utilisant 2 g de bromure de 3,3-diméthylallyle au lieu de 1,6 g d'iodure de méthyle.

On chauffe pendant trois heures vers 60-70 °C et on observe une précipitation.

On refroidit puis on filtre. On lave la masse avec de l'eau et ensuite avec de l'éthanol.

Après décoloration et recristallisation dans de l'eau, on obtient 1,05 g de semi-hydrate de 4,6-diamino - 5 - [N - (3',3' - diméthylallyl) - formylamino]-pyrimidine.

Analyse du produit pour  $C_{10}H_{13}N_3O \cdot 2H_2O$ .

Calculé (%) :

N : 30,42.

Trouvé (%) :

N : 30,44.

La cyclisation est difficile à réaliser; on y parvient en chauffant pendant vingt minutes à 220 °C, le semi-hydrate dans de la diéthanolamine.

On isole 0,15 g de semi-hydrate de 7-(3',3'-diméthylallyl)-adénine de point de fusion 192-193 °C.

Analyse du produit pour  $C_{10}H_{13}N_3 \cdot 1/2H_2O$ .

Calculé (%) :

N : 33,00.

Trouvé (%) :

N : 32,70.

L'analyse du spectre U.V. du semi-hydrate donne les résultats suivants :

Solvant	$\lambda_{\max}$	$\lambda_{\min}$	$\epsilon_{\max}$	$\epsilon_{280}$ $\epsilon_{260}$
HCl 0,1 N.....	274	237	12.600	1
NaOH 0,01 N.....	273	234	10.300	0,77

Pour vérifier la structure du produit synthétisé, on a chauffé pendant vingt heures à 160 °C 1 g de 6-méthylmercapto-7-(3',3'-diméthylallyl)-purine avec 4 ml d'une solution aqueuse concentrée d'ammoniaque. On isole 0,6 g d'un produit de point de fusion 193-194 °C dont le spectre IR est superposable à celui du produit synthétisé dans cet exemple.

**Exemple 7.** — Préparation de la 3-propargyl-adénine.

a. Sel quaternaire de 4,6-diamino-5-formylamino-3-propargyl-pyrimidine.

On met 15 g de 4,6-diamino-5-formylamino-pyrimidine en suspension dans 200 ml de diméthylformamide. On y ajoute 12 ml de bromure de propargyle. On chauffe lentement jusqu'à 110 °C et on maintient cette température pendant trois heures. On évapore le solvant sous vide. Le sel quaternaire, qui se présente sous la forme d'une résine, est repris dans de l'isopropanol. On observe la formation de cristaux. On en recueille 24 g, ce qui correspond à un rendement de 89 %.

b. 3-propargyladénine.

On met les cristaux du sel quaternaire formé en a en solution dans de l'eau et on alcalinise avec une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 20 %. La 3-propargyl-adénine cristallise aussitôt. Elle peut être recristallisée dans de l'eau en évitant de chauffer la solution à l'ébullition (décomposition). Point de fusion : 196 °C. Rendement : 65 %.

Analyse du produit pour  $C_8H_7N_5H_2O$ .

Calculé (%) :

N : 36,6.

Trouvé (%) :

N : 37,0.

**Exemple 8.** — Préparation de la 3-(2-hydroxyéthyl)-adénine.

a. Sel quaternaire de 4,6-diamino-5-formylamino-3-(2-hydroxyéthyl)-pyrimidine.

On fait passer un courant d'oxyde d'éthylène dans une solution aqueuse à 5 % de 4,6-diamino-5-formylamino-pyrimidine, chauffée à environ 80 °C. On observe une augmentation de la valeur du pH à 11-12, ce qui indique une quaternisation.

Pour éviter une polymérisation, on ramène le pH à environ 6,5 par addition d'acide acétique. La quaternisation est achevée après sept à neuf heures lorsque le pH ne change plus.

b. 3-(2-hydroxyéthyl)-adénine.

On concentre partiellement sous vide, à une température de 70 °C, le mélange obtenu en a. On alcalinise la solution concentrée aqueuse avec du carbonate de potassium solide en maintenant la température au voisinage de 70 °C et on filtre après refroidissement. On purifie le produit par dissolution en milieu acide (addition d'acide chlorhydrique), décoloration avec du noir d'animal et alcalinisation avec de l'ammoniaque. Point de fusion : 279-280 °C. Rendement : 45 %.

Analyse du produit pour  $C_7H_8N_5O$ .

Calculé (%) :

N : 39,1.

Trouvé (%) :

N : 39,1.

**Exemple 9.** — Préparation de la 3-(2,3-dihydroxypropyl)-adénine.

a. Sel quaternaire de 4,6-diamino-5-formylamino-3-(2,3-dihydroxypropyl)-pyrimidine.

On opère de la même manière qu'à l'exemple 8a, en remplaçant l'oxyde d'éthylène par la quantité équivalente d'époxypropanol.

b. 3-(2,3-dihydroxypropyl)-adénine.

En appliquant les conditions opératoires mentionnées à l'exemple 8b, on obtient la 3-(2,3-dihydroxypropyl)-adénine correspondant sous la forme de cristaux. Point de fusion : 298-300 °C. Rendement : 40 %.

Analyse du produit pour  $C_8H_{11}N_5O_2$ .

Calculé (%) :

N : 33,4.

Trouvé (%) :

N : 33,4.

**Exemple 10.** — Préparation de la 3-(2-diméthylaminoéthyl)-adénine.

Première méthode :

a. Sel quaternaire de 4,6-diamino-5-formylamino-3-(2-diméthylaminoéthyl)-pyrimidine.

On met en suspension 15 g de 4,6-diamino-5-formylamino-pyrimidine dans 1 litre de diméthylformamide. On ajoute 10,75 g de 2-diméthylaminochloréthane et on chauffe à 80 °C pendant cinq heures.

On évapore le solvant sous vide puis on reprend le résidu avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 20 %. On filtre sur charbon actif et on chasse le solvant sous vide. On obtient un résidu pâteux.

Par traitement de ce résidu, avec de l'ammoniaque jusqu'à alcalinité (pH 8) et filtration, on récupère 9,5 g de la pyrimidine de départ.

b. 3-(2-diméthylaminoéthyl)-adénine.

Au filtrat obtenu en a après précipitation à l'ammoniaque, on ajoute de l'hydroxyde de potassium solide de manière à obtenir une concentration en KOH de 5 %; puis on chauffe pendant cinq minutes à 65 °C. On relargue la solution avec du carbonate de potassium solide. On filtre le solide

qui se sépare et on le reprend avec le minimum d'eau chaude jusqu'à dissolution complète. Après refroidissement, on sépare par filtration 5,5 g de 3-(2-diméthylaminoéthyl)-adénine.

On la purifie par chromatographie sur colonne d'alumine, en utilisant de l'alcool éthylique comme éluant. Le produit purifié fond à 211-212 °C. Rendement : 25 %.

Analyse du produit pour  $C_{11}H_{13}N_6$ .

Calculé (%) :

N : 40,75.

Trouvé (%) :

N : 40,85.

Deuxième méthode :

a. Sel quaternaire de 4,6-diamino-5-formylamino-3-(2-diméthylaminoéthyl)-pyrimidine.

On met 16 g de 4,6-diamino-5-formylamino-pyrimidine en suspension dans 250 ml d'eau. On y ajoute 8,2 g d'acétate de sodium et 14,4 g de chlorhydrate de 2-diméthylaminochloréthane. On chauffe ensuite le milieu réactionnel pendant quinze heures à 80 °C puis pendant six heures à 80-100 °C.

On concentre la solution de moitié sous vide et on ajoute de l'ammoniaque ( $d = 0,93$ ) jusqu'à alcalinisation. Après refroidissement, on filtre pour séparer 9,4 g de la pyrimidine de départ.

b. 3-(2-diméthylaminoéthyl)-adénine.

Au filtrat obtenu en a après précipitation à l'ammoniaque, on ajoute de l'hydroxyde de potassium solide de manière à obtenir une concentration en KOH de 5 %; puis on chauffe pendant dix minutes à 65 °C. On relargue ensuite la solution avec du carbonate de potassium solide; il se sépare ainsi une huile.

On soumet cette dernière à une chromatographie sur colonne d'alumine en utilisant de l'alcool éthylique comme éluant.

On obtient ainsi la 3-(2-diméthylaminoéthyl)-adénine fondant à 211-212 °C. Rendement : 16 %.

Exemple 11. — Préparation de la 7-(2-diméthylaminoéthyl)-adénine.

a. 4,6-diamino-5-[N-(2-diméthylaminoéthyl)-formylamino]-pyridine.

On met en suspension 7,8 g de 4,6-diamino-5-formylamino-pyrimidine dans 150 ml de diméthylformamide. On ajoute 9,5 g d'hydruure de sodium et on agite fortement tout en chauffant à 50-60 °C. Le sel de sodium se forme facilement et l'on observe une solubilisation totale. On ajoute à la solution 11 g de chlorure de 2-diméthylaminoéthyle (excès de 100 %) et l'on chauffe pendant trois ou quatre heures à une température de 60 °C. On évapore la solution à siccité sous vide et on reprend la masse par l'eau. On filtre et l'on ajoute du carbonate de potassium jusqu'à précipitation de la 4,6-diamino-5-[N-(2-diméthylaminoéthyl)-formylamino]-pyridine. Point de fusion : 246-247 °C.

Analyse du produit pour  $C_{11}H_{13}N_6O$ .

Calculé (%) :

N : 37,5.

Trouvé (%) :

N : 37,7.

b. 7-(2-diméthylaminoéthyl)-adénine.

On cyclise la 4,6-diamino-5-[N-(2-diméthylaminoéthyl)-formylamino]-pyrimidine par chauffage sous vide (1 mm de Hg) à 200-250 °C, en mélange avec 5 % de carbonate de potassium. On reprend la masse par de l'eau, on précipite l'adénine substituée par de l'hydroxyde de potassium et du carbonate de potassium en excès et on fait cristalliser. Point de fusion : 181 °C. Rendement : 67 %.

Exemple 12. — Préparation de la 3-(2-diéthylaminoéthyl)-adénine.

Lorsqu'on opère suivant la première méthode de l'exemple 10, en remplaçant le 2-diméthylaminochloréthane par la quantité correspondante de 2-diéthylaminochloréthane (13,45 g), on obtient la 3-(2-diéthylaminoéthyl)-adénine fondant à 209-210 °C, après purification par chromatographie. Rendement : 28 %.

En opérant selon la seconde méthode de l'exemple 10, mais en utilisant du chlorhydrate de 2-diéthylaminochloréthane (17,1 g), on isole par chromatographie deux produits, à savoir la 9-(2-diéthylaminoéthyl)-adénine (point de fusion : 181-182 °C), et la 3-(2-diéthylaminoéthyl)-adénine (point de fusion : 209-210 °C). Rendement : 20 %.

Analyse des produits pour  $C_{11}H_{13}N_6$ .

Dérivé en position 3 :

Calculé (%) :

N : 35,87.

Trouvé (%) :

N : 36,0.

Dérivé en position 9 :

Calculé (%) :

N : 35,87.

Trouvé (%) :

N : 36,05.

Exemple 13. — Préparation de la 7-(2-diéthylaminoéthyl)-adénine.

On opère comme pour l'exemple 11a, en remplaçant le chlorure de 2-diméthylaminoéthyle par 14 g de chlorure de 2-diéthylaminoéthyle. On obtient la 4,6-diamino-5-[N-(2-diéthylaminoéthyl)-formylamino]-pyrimidine. Point de fusion du produit brut : 240 °C.

On cyclise comme en 11b et l'on obtient la 7-(2-diéthylaminoéthyl)-adénine. Point de fusion : 180 °C. Le produit cristallise avec des molécules d'eau qui s'éliminent sous vide (exsiccateur à acide sulfurique). Rendement : 53 %.

Analyse du produit pour  $C_{11}H_{13}N_6$ .

Calculé (%) :

N : 35,85.

Trouvé (%) :

N : 36,0.

*Exemple 14.* — Préparation de la 7-(3-diméthylaminopropyl)-adénine.

a. 4,6 - diamino - 5 - [N - (3 - diméthylaminopropyl)-formylamino]-pyrimidine.

On suit le mode opératoire de l'exemple 11a, en remplaçant toutefois le chlorure de 2-diméthylaminoéthyle par 7 g de chlorure de 3-diméthylaminopropyle. On obtient ainsi la 4,6-diamino-5-[N-(3-diméthylaminopropyl)-formylamino]-pyrimidine qui se décompose par chauffage.

Analyse du produit pour  $C_{10}H_{18}N_6O \cdot 2H_2O$ .

Calculé (%) :

N : 30,5.

Trouvé (%) :

N : 30,6.

b. 7-(3-diméthylaminopropyl)-adénine.

On applique le mode opératoire de l'exemple 11b et on obtient la 7-(3-diméthylaminopropyl)-adénine, fondant à 198-199 °C. Rendement : 25 %.

Analyse du produit pour  $C_{10}H_{18}N_6$ .

Calculé (%) :

N : 38,1.

Trouvé (%) :

N : 38,0.

*Exemple 15.* — Préparation de la 7-cyclopentyl-adénine.

On opère comme à l'exemple 2, mais en utilisant 1,6 g de bromure de cyclopentyle.

On observe une précipitation. On filtre et on recueille 1,2 g de 4,6-diamino-5-[5-(cyclopentyl)-formylamino]-pyrimidine (point de fusion avec décomposition : 270 °C). Rendement : 50 %.

La cyclisation est réalisée soit en chauffant une solution du dérivé cyclopentylé dans la formamide vers 200 °C, soit en sublimant ce composé sous vide (bain à 250 °C) en présence d'une trace de carbonate de potassium.

On obtient 0,7 g de semi-hydrate de 7-cyclopentyl-adénine de point de fusion 235 °C.

Après resolidification, le point de fusion s'élève à 241-242 °C.

Analyse du produit pour  $C_{10}H_{13}N_5 \cdot 1/2H_2O$ .

Calculé (%) :

N : 33,00.

Trouvé (%) :

N : 33,04.

L'analyse du spectre U. V. du semi-hydrate donne les résultats suivants :

Solvant	$\lambda_{max}$	$\lambda_{min}$	$\epsilon_{max}$	$\frac{\epsilon_{280}}{\epsilon_{260}}$
—	—	—	—	—
HCl 0,1 N.....	273	240	13.150	1,06
NaHO 0,01 N.....	272	232	10.170	0,82

*Exemple 16.* — Préparation de la 3-benzyl-adénine.

On opère comme dans l'exemple 1, en chauffant pendant quatre heures 7,7 g de 4,6-diamino-5-formyl-

amino-pyrimidine avec 6,5 g de chlorure de benzyle.

On filtre le précipité, puis on le dissout dans de l'eau. Après traitement de la solution avec du charbon actif, on y ajoute de l'ammoniaque.

On obtient ainsi 4,7 g de semi-hydrate de 3-benzyl-adénine ayant un point de fusion de 278-279 °C. Rendement : 42 %.

Analyse du produit pour  $C_{12}H_{11}N_5 \cdot 1/2H_2O$ .

Calculé (%) :

N : 29,9.

Trouvé (%) :

N : 29,6.

L'analyse du spectre U. V. du semi-hydrate donne les résultats suivants :

Solvant	$\lambda_{max}$	$\lambda_{min}$	$\epsilon_{max}$	$\frac{\epsilon_{280}}{\epsilon_{260}}$
—	—	—	—	—
HCl 0,1 N.....	275	238	17.700	1,43
NaOH 0,01 N.....	274	246	12.700	1,42

*Exemple 17.* — Préparation de la 7-benzyl-adénine.

On opère comme dans l'exemple 2, mais on utilise 1,3 g de chlorure de benzyle au lieu de 1,6 g d'iodure de méthyle, et on chauffe pendant trois heures à reflux.

On obtient 1,6 g d'un semi-hydrate de 7-benzyl-adénine (point de fusion 233-234 °C). Rendement : 70 %.

Analyse du produit pour  $C_{12}H_{11}N_5 \cdot 1/2H_2O$ .

Calculé (%) :

N : 29,90.

Trouvé (%) :

N : 29,70.

L'analyse du spectre U. V. du semi-hydrate donne les résultats suivants :

Solvant	$\lambda_{max}$	$\lambda_{min}$	$\epsilon_{max}$	$\frac{\epsilon_{280}}{\epsilon_{260}}$
—	—	—	—	—
HCl 0,1 N.....	274	239	13.500	1,09
NaOH 0,01 N.....	272	235	10.600	0,87

*Exemple 18.* — Préparation de la 7-[2-(N-morpholino)-éthyl]-adénine.

a. 4,6-diamino - 5 - (N - [2 - (N' - morpholino)-éthyl]-formylamino)-pyrimidine.

On met 16 g de 4,6-diamino-5-formylamino-pyrimidine en suspension dans 300 ml de diméthylformamide. On prépare le dérivé sodé par addition de 2,4 g d'hydruure de sodium. On observe une solubilisation en chauffant vers 50-60 °C.

On ajoute à cette solution 15 g de 2-(N-morpholino)-1-chloréthane et on chauffe le mélange de réaction pendant cinq heures à 60-80 °C. On évapore la solution à sécheresse sous vide et on reprend la masse par de l'eau. On filtre et on précipite au carbonate de potassium.

On obtient ainsi 18 g de 4,6-diamino-5-(N-[2-(N'



morpholino)-éthyl]-formylamino)-pyrimidine. Point de fusion : 260 °C. Rendement : 60 %.

Analyse pour  $C_{11}H_{18}N_6O_2 \cdot 1/2H_2O$ .

Calculé (%) :

N : 30,56.

Trouvé (%) :

N : 30,70.

b. 7-[2-(N-morpholino)-éthyl]-adénine.

Un mélange de 1,3 g de la pyrimidine obtenue en a, de 1,3 ml de formamide et de 0,6 g de carbonate de potassium est chauffé vers 200 °C à la pression ordinaire. On observe un dégagement d'ammoniac et l'apparition d'une mousse. On chauffe pendant cinq à dix minutes à la même température jusqu'à disparition de la mousse, puis on élimine le solvant sous vide.

On reprend la masse par de l'eau et on relargue avec du carbonate de potassium; il se sépare une résine qui se solidifie. Par chromatographie sur colonne d'alumine en utilisant de l'alcool méthylique comme éluant, on sépare à l'état pur la 7-[2-(N-morpholino)-éthyl]-adénine. Point de fusion : 220 °C. Rendement : 55 %.

Analyse pour  $C_{11}H_{18}N_6O$ .

Calculé (%) :

N : 33,75.

Trouvé (%) :

N : 33,6.

Exemple 19. — Préparation de la 7-[2-(4'-phényl-1'-pipérazino)-éthyl]-adénine.

a. 4,6-diamino-5-(N-[2-(4'-phényl-1'-pipérazino)-éthyl]-formylamino)-pyrimidine.

On opère comme à l'exemple 18a, mais en utilisant 23 g de 1-phényl-4-(2-chloréthyl)-pipérazine.

On obtient ainsi une pyrimidine qui, à l'état non purifié, possède un point de décomposition voisin de 250 °C.

b. 7-[2-(4'-phényl-1'-pipérazino)-éthyl]-adénine.

La cyclisation de la pyrimidine obtenue en a est effectuée de la même manière qu'à l'exemple 18b.

Par chromatographie sur colonne d'alumine, en utilisant du méthanol comme éluant, on obtient ainsi la 7-[2-(4'-phényl-1'-pipérazino)-éthyl]-adénine pure fondant à 210 °C. Rendement : 18 %.

Analyse du produit pour  $C_{17}H_{21}N_7$ .

Calculé (%) :

N : 30,3.

Trouvé (%) :

N : 30,25.

Exemple 20. — Préparation de la 3-furfuryl-adénine.

On opère comme dans l'exemple 1 en chauffant pendant quatre heures 4,6 g de 4,6-diamino-5-formylamino-pyrimidine avec 3,5 g de chlorure de furfuryle.

On obtient 2,1 g de monohydrate de 3-furfuryl-

adénine de point de fusion : 244-245 °C. Rendement : 30 %.

Analyse du produit pour  $C_{10}H_9N_5O \cdot H_2O$ .

Calculé (%) :

N : 30,03.

Trouvé (%) :

N : 29,95.

L'analyse du spectre U. V. du monohydrate donne les résultats suivants :

Solvant	$\lambda_{max}$	$\lambda_{min}$	$\epsilon_{max}$	$\frac{\epsilon_{280}}{\epsilon_{260}}$
HCl 0,1 N.....	276	238	17.500	1,45
NaOH 0,01 N.....	274	247	12.500	1,42

Exemple 21. — Préparation de la 7-(furfuryl)-adénine.

a. 4,6-diamino-5-[N-(furfuryl)-formylamino]-pyrimidine.

On suit le mode opératoire de l'exemple 11a, en remplaçant toutefois le chlorure de 2-diméthyl-aminoéthyle par 7 g de chlorure de furfuryle. On obtient ainsi la 4,6-diamino-5-[N-furfuryl]-formylamino-pyrimidine fondant à 235 °C (instabilité).

Analyse du produit  $C_{10}H_{11}N_5O_2$ .

Calculé (%) :

N : 30,0.

Trouvé (%) :

N : 29,6.

b. 7-(furfuryl)-adénine.

On suit le mode opératoire de l'exemple 11b, et l'on obtient la 7-(furfuryl)-adénine, fondant à 203 °C. Rendement : 14 %. Il y a une forte décomposition lors de la cyclisation.

Analyse du produit pour  $C_{10}H_9N_5O$ .

Calculé (%) :

N : 32,5.

Trouvé (%) :

N : 33,0.

Exemple 22. — Préparation de la 7-(p-chlorobenzhydryl)-adénine.

a. 4,6-diamino-5-[N-(p-chlorobenzhydryl)-formylamino]-pyrimidine.

On suit le mode opératoire de l'exemple 11a, en remplaçant toutefois le chlorure de 2-diméthyl-aminoéthyle par 14 g de chlorure de p-chlorobenzhydryle. On obtient ainsi la 4,6-diamino-5-[N-(p-chlorobenzhydryl)-formylamino]-pyrimidine qui se présente sous la forme d'une huile soluble dans l'acétone.

b. 7-(p-chlorobenzhydryl)-adénine.

On suit le mode opératoire de l'exemple 11b et l'on obtient la 7-(p-chlorobenzhydryl)-adénine fondant à 230 °C. Rendement : 15 %.

Analyse du produit pour  $C_{18}H_{14}ClN_5$ .

Calculé (%) :

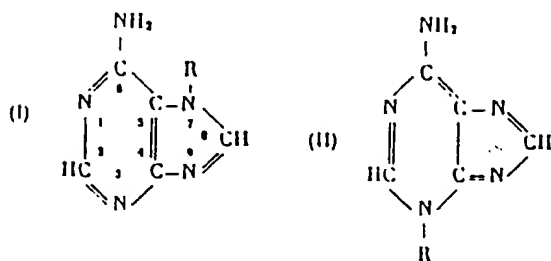
N : 20,8; Cl : 10,62.

Trouvé (%) :

N : 21,4; Cl : 10,50.

# RÉSUMÉ

1° Procédé de préparation de dérivés de l'adénine substituée en position 3 ou 7 répondant à l'une des deux formules générales suivantes :



dans lesquelles R représente un radical alkyle, alkényle ou alkinyle à chaîne droite ou ramifiée, hydroxyalkyle, dialkylaminoalkyle, cycloalkyle,  $-(CH_2)_nX$ , X désignant un reste aromatique ou hétérocyclique substitué ou non et n un nombre entier variant de 1 à 4, un radical hétérocyclique ou benzhydryle substitué ou non, caractérisé en ce que l'on utilise comme matière de départ la 4,6-diamino-5-formylamino-pyrimidine.

2° Modes d'exécution d'un procédé suivant 1°, caractérisés par un ou plusieurs des points suivants :

a. Pour préparer des dérivés de l'adénine substituée en position 3 et dans lesquels R représente

un radical alkyle, alkényle ou alkinyle, dialkylaminoalkyle, cycloalkyle,  $-(CH_2)_nX$ , n et X étant défini comme au 1°, un radical hétérocyclique ou benzhydryle substitué ou non, on quaternise la 4,6-diamino-5-formylamino-pyrimidine avec un halogénure de R, on traite le sel d'ammonium quaternaire de 3-R-5-formylamino-4,6-diaminopyrimidine obtenu par un alcali et on cyclise la base libérée en milieu alcalin aqueux à une température inférieure à 100 °C;

b. Pour préparer des dérivés de l'adénine substituée en position 3 et dans lesquels R représente un radical hydroxyalkyle, on fait réagir le 4,6-diamino-5-formylamino-pyrimidine avec l'oxyde d'alkylène approprié en obtenant ainsi le sel d'ammonium quaternaire de 3-R-5-formylamino-4,6-diamino-pyrimidine, on traite ce sel d'ammonium quaternaire par un alcali et on cyclise la base libérée en milieu alcalin aqueux à une température inférieure à 100 °C;

c. Pour préparer des dérivés de l'adénine substituée en position 7, on fait réagir la 4,6-diamino-5-formylamino-pyrimidine avec un hydrure d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, puis le dérivé métallique obtenu est mis en réaction avec un halogénure de R et la 4,6-diamino-5-[N-(R)-formylamino]-pyrimidine est cyclisée.

Société dite : UCB

(UNION CHIMIQUE-CHEMISCHE BEDRIJVEN), S. A.

Par procuration :

DE CARSLADE DU PONT